

Aus dem Pathologischen Institut des Stadtspitals Triemli, Zürich
Chefarzt: PD. Dr. R. Siebenmann

**Die juxtaglomerulären Zellen
beim virilisierenden kongenitalen
adrenogenitalen Syndrom
mit und ohne Salzverlustsyndrom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
HANSJÖRG OSTERWALDER
von Stettfurt TG

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. CHR. HEDINGER
und PD. Dr. R. E. SIEBENMANN

Zürich 1971

Schwabe & Co · Verlag · Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507220_0054

Aus dem Pathologischen Institut des Stadtspitals Triemli, Zürich
Chefarzt: PD. Dr. R. Siebenmann

**Die juxtaglomerulären Zellen
beim virilisierenden kongenitalen
adrenogenitalen Syndrom
mit und ohne Salzverlustsyndrom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
HANSJÖRG OSTERWALDER
von Stettfurt TG

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. CHR. HEDINGER
und PD. Dr. R. E. SIEBENMANN

Zürich 1971

Schwabe & Co · Verlag · Basel

Herrn PD. Dr. R. SIEBENMANN, unter dessen Leitung diese Arbeit entstand, danke ich sehr herzlich für seine wertvollen Anregungen und Literaturhinweise, vor allem aber dafür, dass ich seine an den Nebennieren erhobenen Befunde verwerten durfte, was die Interpretation meiner Befunde erst ermöglicht hat.



Zusammenfassung. Die Zählung der juxtaglomerulären Zellen (JGZ) nach TURGEON und SOMMERS [30] ergibt für Säuglinge und Kinder niedrigere Normwerte als für Erwachsene. Bei 6 autopsisch untersuchten Säuglingen mit dem adrenogenitalen Salzverlustsyndrom (agSVS) fand sich eine statistisch signifikante, mit der Dauer des Salzverlustes zunehmende Vermehrung der JGZ. Hingegen liess sich bei keinem dieser Patienten in der hyperplastischen Nebennierenrinde eine Zona glomerulosa abgrenzen. Die Befunde stimmen gut mit dem klinischen Befund einer Steigerung der Plasmareninaktivität bei verminderter Aldosteronsekretion überein.

In zwei Autopsiefällen von unbehandeltem *unkompliziertem* virilisierendem kongenitalem adrenogenitalen Syndrom (AGS) fand sich eine noch ausgeprägtere Vermehrung der JGZ. Im Gegensatz zum Befund beim agSVS zeigte hingegen die Nebennierenrinde eine deutlich hypertrophierte Zona glomerulosa. Auch diese Befunde stimmen mit der klinisch festgestellten erhöhten Plasmareninaktivität und der gesteigerten Aldosteronsekretion bei der unkomplizierten Form gut überein. Bei einem Knaben kam es nach zweijähriger Glukokortikoidbehandlung zu weitgehender Normalisierung der Zellzahl im juxtaglomerulären Apparat und der Breite der Zona glomerulosa.

Die Bedeutung dieser Befunde für Pathophysiologie und Pathogenese dieser beiden Formen des AGS wird diskutiert. Während dem agSVS ein primärer, durch den Enzymdefekt bedingter Hypoaldosteronismus zugrundeliegt, scheint der meist latente Salzverlust beim unkomplizierten virilisierenden AGS durch die Mehrbildung natriumdiuretischer Steroide durch die hyperplastische Nebennierenrinde bedingt zu sein. Beim agSVS erfolgt die Aktivierung des juxtaglomerulären Apparats und des Renin-Angiotensin-Systems vergeblich, beim unkomplizierten Syndrom hingegen

wird dadurch ein sekundärer Hyperaldosteronismus ausgelöst. Ob den beiden Formen des AGS nur ein gradueller Unterschied des C-21-Hydroxylase-Defektes oder Defekte zweier verschiedener C-21-Hydroxylasen zugrundeliegen, kann durch die Befunde am juxtaglomerulären Apparat und bisher auch durch die Befunde an der Zona glomerulosa nicht geklärt werden. Das Auftreten von Übergangsformen kann mit beiden theoretischen Möglichkeiten erklärt werden.

Summary. Iuxtaglomerular cell (IGC) counts as described by TURGEON and SOMMERS revealed lower normal values for babies and children than for adults. In 6 autopsy cases of congenital adrenal hyperplasia (CAH) with severe salt loss a statistically significant increase of IGC was found. However, no glomerular zone is demonstrable in the hyperplastic adrenal cortex. These findings correlate well with the clinical finding of increased plasma renin activity and lowered aldosterone secretion in such cases. Terminal corticosteroid treatment did not correct the salt loss and did not normalize the number of IGC in two cases, while in the third corticosteroid treatment of 19 months' duration probably inhibited an increase of IGC.

Two cases of the simple virilizing form of CAH at autopsy showed not only a marked increase of IGC, but also hypertrophy of the zona glomerulosa in the adrenal cortex. In a third case of simple virilizing form IGC and width of zona glomerulosa were normalized by glucocorticoid treatment without additional mineralocorticoids. These findings also correlate with the increased values of plasma renin activity with increased aldosterone secretion found in such patients.

The bearing of these findings on the pathophysiology and pathogenesis of the two forms of CAH is discussed. Whereas the severe salt-losing form seems to be due to

primary hypoaldosteronism, the slight and mostly latent salt loss of the simple virilizing form is better explained by the aldosterone-antagonizing, natriuretic effect of steroidal precursors produced by the hyperplastic adrenal cortex. The activation of the renin-angiotensin system by the salt loss is useless in the salt-losing form, but produces secondary hyperaldosteronism in the simple virilizing form, which may compensate the salt loss. It is suggested that transitional forms might be explained by the existence of two different C-21-hydroxylases and by variable degrees of a single enzyme defect.

Das durch einen Mangel an C-21-Hydroxylase verursachte virilisierende kongenitale adrenogenitale Syndrom (vir. kong. AGS) tritt in einer unkomplizierten, nur virilisierenden Form oder kombiniert mit einem latenten oder manifesten renalen Salzverlust auf, wobei man auch von einem adrenogenitalen Salzverlustsyndrom (agSVS) spricht [5, 22, 24]. Die Pathogenese dieses Salzverlustsyndroms war lange und ist auch heute noch Gegenstand von Kontroversen.

Einerseits ist der Natriumverlust als Folge einer Nebennierenrinden(NNR)-Insuffizienz aufzufassen, indem der Defekt der C-21-Hydroxylase nicht nur zum Kortisol-, sondern auch zum *Aldosteronmangel* führt. Tatsächlich wurde beim agSVS des Säuglings und Kleinkindes eine verminderte Aldosteronsekretionsrate und Aldosteronausscheidung nachgewiesen [7, 19]. Damit übereinstimmend ist pathologisch-anatomisch in der hyperplastischen NNR von Säuglingen mit dem ausgeprägten agSVS keine Zona glomerulosa nachweisbar [26].

Andererseits sprach die Verschlimmerung des SVS durch Stress und ACTH-Gaben und seine Besserung durch sekretionshemmende Kortisolgaben für eine durch die hyperplastische NNR gebildete *natriumdiuretische Substanz*. Tatsächlich wirken die beim AGS vermehrt sezernierten Vorstufen der Steroidbiosynthese, darunter besonders Progesteron und 17 α -Hydroxyprogesteron natriuretisch. Als besonders wirksam hat sich das 16 α -Hydroxyprogesteron erwiesen [18, 20]. Diese Steroide sollen die Mineralokortikoidwirkung am Nierentubulus hemmen, zum geringeren Teil auch direkt natriuretisch wirken.

Dieser zweite pathogenetische Mechanismus mag erklären, warum bei älteren Kindern und beim unkomplizierten vir. AGS die Aldosteronausscheidung nicht vermindert, sondern im Gegenteil *vermehrt* gefunden wird [6, 14, 22]. Es muss dabei angenommen werden, dass bei leichten, latenten Formen des agSVS und beim unkomplizierten AGS der 21-Hydroxylase-Mangel nur die Kortisolbildung betrifft und im Gegensatz zum schweren agSVS die Aldosteronbildung intakt lässt. Entweder liegt den Formen mit und ohne SVS somit nur ein quantitativ unterschiedlicher Mangel an C-21-Hydroxylase zugrunde [4], oder es gibt zwei verschiedene Hydroxylasen für das Progesteron bzw. das 17 α -Hydroxyprogesteron [2, 11]. *Pathologisch-anatomisch* lässt sich entsprechend diesen Befunden bei älteren Kindern und Erwachsenen mit dem unkomplizierten AGS eine (oft auch deutlich hypertrophische) Zona glomerulosa nachweisen [26].

Was somit die Aldosteronsekretion betrifft, so würde beim agSVS ein *primärer Hypoaldosteronismus*, beim unkomplizierten AGS hingegen ein *sekundärer Hyperaldosteronismus* vorliegen. Der Hyperaldosteronismus kann dabei als Kompensation der natriuretischen Wirkung der pathologisch vermehrten Steroid-

vorstufen aufgefasst werden. Man könnte auch von kompensiertem SVS sprechen. Die bekannte spontane Besserung des SVS mit zunehmendem Alter kann bei den leichteren Formen auf diesem Mechanismus beruhen.

Der übergeordnete Regulationsmechanismus für die Aldosteronsekretion der NNR ist nach neueren Untersuchungen im *Renin-Angiotensin-System der Niere* zu suchen [10]. Der renale Natriumverlust und die darauf folgende Hyponatriämie lassen nach nun zahlreichen tierexperimentellen und humanpathologischen Beobachtungen eine *Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates* (JGA) der Niere mit vermehrter Reninbildung erwarten [3, 8, 12, 13, 16, 21]. Klinisch ist sowohl beim unkomplizierten AGS als auch beim latenten und manifesten agSVS eine Steigerung der Plasmareninaktivität (PRA) gefunden worden [14, 17, 31].

Morphologisch ist der juxtaglomeruläre Apparat beim kong. AGS ohne quantitative Untersuchung bisher bei insgesamt 97 gut auswertbaren Autopsieberichten des Schrifttums [26, 27] ein einziges Mal als verändert beschrieben worden [29]. Neuerdings haben dann CARA und GARDNER [9] bei einem Fall von agSVS eine Vermehrung der juxtaglomerulären Zellen gefunden. Systematische Untersuchungen stehen aber noch aus. Wir haben deshalb die juxtaglomerulären Zellen (JGZ) bei 10 Autopsiefällen von agSVS und unkompliziertem vir. kong. AGS geprüft und eine Korrelation mit dem klinischen Befund und dem Verhalten der Zona glomerulosa gesucht.

Untersuchungsgut und Methodik

Zur Untersuchung kamen die Nieren von 10 Autopsiefällen von virilisierendem AGS, deren Befunde im übrigen andernorts eingehend verwertet und dargestellt werden [27, Fallnummern in Klammer entsprechen demjenigen dieser Monographie]. Die für unsere Fragestellung relevanten klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde sind in Tabelle 1 und in der Kasuistik aufgeführt.

Bei keinem Fall fanden sich primäre Nierenveränderungen, welche eine Veränderung des JGA hätten erwarten lassen. Bei Fall 7 wurden die tuberkulös veränderten und bei Fall 10 die tumorbefallenen Abschnitte bei der Zählung ausgelassen. Eine Niereninsuffizienz bestand in keinem Fall.

Der *juxtaglomeruläre Apparat* wurde durch Bestimmung der Zahl der juxtaglomerulären Zellen (JGZ) nach der Methode von TURGEON und SOMMERS [30] beurteilt. Der Granulationsindex nach HARTROFT und HARTROFT [15, 16] kann erfahrungsgemäss am nicht ganz frischen Autopsiematerial und bei retrospektiven Studien wie der vorliegenden nicht bestimmt werden.

Fixation in 4%igem Formalin, Paraffineinbettung. Auf mit PAS und Hämatoxylin-Eosin gefärbten Stufenschnitten wurden die JGZ von 5mal 25 Glomerula ausgezählt, der Durchschnitt pro 25 Glomerula und die Standardabweichung berechnet.

Sämtliche Autopsiefälle stammen aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich, wo sie von PD. Dr. R. SIEBENMANN untersucht worden waren oder ihm nachträglich zur Untersuchung überlassen wurden. Herrn Prof. E. UEHLINGER sei an dieser Stelle für die Überlassung des Untersuchungsgutes herzlich gedankt.

Tabelle 1

Zahl der juxtaglomerulären Zellen, klinischer Befund und Nebennierenbefund bei 10 Fällen von adrenogenitalem Salzverlustsyndrom und unkompliziertem virilisierendem kongenitalem adrenogenitalem Syndrom

Fall Nr.	Alter, Geschlecht	SVS		Spezifische Behandlung	NN-Gewicht		Anzahl JGZ an 25 Glomerula**
		Grad	Dauer		absolut	relativ*	
<i>A. Adrenogenitales Salzverlustsyndrom, unbehandelt</i>							M = 184 ± 6
1. SN 969/55 (Fall 1)	3 Wo., ♂	+++	? Tage	—	18,5 g	0,53%	179 ± 18
2. SN 1025/56 (Fall 3)	4½ Wo., ♂	++	~3 Wo.	—	17 g	0,702%	182 ± 8
3. SN 729/57 (Fall 4)	5½ Wo., ♂	++	~5 Wo.	—	20 g	0,629%	191 ± 11
<i>B. Adrenogenitales Salzverlustsyndrom, behandelt</i>							M = 191 ± 11
4. SN 2160/67 (Fall 10)	2 Wo., ♀	+	6 Tage	Percorten, Hydroadreson	9,3 g	0,275%	179 ± 9
5. SN 392/64 (Fall 12)	4 Wo., ♀	+	2 Wo.	Percorten, Ultracorten	14 g	0,43%	196 ± 11
6. SN 729/58 (Fall 5)	19 Mo., ♂	+	19 Mo.	NaCl, Kortison	5,5 g	0,076%	199 ± 7
<i>C. Unkompliziertes adrenogenitales Syndrom, unbehandelt</i>							
7. MB 2302/63 (Fall 20)	5 J., ♀	—	—	—	35 g		241 ± 19
8. SN 2090/62 (Fall 21)	47 J., ♂	—	—	—	129 g (Metastasen eines mal. Melanoms)		312 ± 15
<i>D. Unkompliziertes adrenogenitales Syndrom oder latentes adrenogenitales Salzverlustsyndrom, behandelt</i>							
9. SN 964/65 (Fall 17)	2 J., ♂	(+)	?	Percorten, Hosta- cortin (am letzten Lebenstag!)	12,6 g	0,122%	188 ± 10
10. SN 1555/64 (Fall 18)	8 J., ♂	—	—	Dauerbehandlung mit Prednison	21,5 g	0,049%	197 ± 4
<i>E. Normalwerte, Säuglinge</i> (8 Säuglinge, 6 ♂, 2 ♀, 1 Tag bis 6 Monate)							153 ± 22
<i>F. Normalwerte, Kinder</i> (5 Kinder, 3 ♂, 2 ♀, 2–11 Jahre)							174 ± 15
Normalwerte von TURGEON und SOMMERS [30]: 10 Erwachsene (Nierenresektate)							192 ± 21

* % des Körpergewichts in g. ** Mittelwert und Standardabweichung der Auszählung von 5 mal 25 Glomerula.

Kasuistik³

A. Manifestes adrenogenitales Salzverlustsyndrom, unbehandelt

1. R. Christian, 3 Wochen (Fall 14, SN 969/55). Seit wenigen Tagen(?) Symptome des SVS. Exitus unmittelbar nach Spital-einweisung.

Autopsie: Zerebriforme NNR-Hyperplasie. NN-Gewicht 18,5 g (0,530%). Hyperplastische Zona fasciculata mit totaler Lipoid-entspeicherung. Keine Zona glomerulosa nachweisbar. Nieren-gewicht 28 g.

2. M. Roland, 4½ Wochen (Fall 3, SN 1025/56). SVS am 10. Tag auftretend und bis zum Exitus, also ca. 3 Wochen anhaltend. Ausgeprägte Exsikkose. Nur symptomatische Therapie.

Autopsie: Zerebriforme NNR-Hyperplasie. NN-Gewicht 17 g (0,702%). Hyperplasie der Zona fasciculata und deutliche Zona reticularis, völlig lipoidentspeichert. Keine Zona glomerulosa. Nierengewicht 22 g.

3. Sch. Alexander, 5½ Wochen (Fall 4, SN 729/57). SVS wenige Tage nach Geburt auftretend, nicht sehr ausgeprägt, bis zum Tode, d. h. ca. 5 Wochen andauernd.

Autopsie: Exsikkose, zerebriforme NNR-Hyperplasie. NN-Gewicht 20 g (0,629%). Histologisch starke Hyperplasie der Zona fasciculata mit deutlicher Zona reticularis. Keine Zona glomerulosa. Nierengewicht 20 g.

B. Manifestes adrenogenitales Salzverlustsyndrom, mit Glukokortikoiden behandelt

4. B. Cordula, 2 Wochen (Fall 10, SN 2160/67). Hospitalisation am 2. Lebenstag wegen intersexuellen Genitales. Dabei Feststel-lung eines SVS (Na 144 mÄq/l, K 5,2 mÄq/l, Cl 104 mÄq/l, 17-Ketosteroid-Ausscheidung 2,5 mg/24 Std. Ab 8. Tag Percor-ten, ab 12. Tag Hydroadreson. Am 14. Tag trotzdem persistie-rende Hyponatriämie von 121 mÄq/l und Exitus am 15. Tag.

Autopsie: Zerebriforme NNR-Hyperplasie. NN-Gewicht 9,3 g (0,275%). Histologisch hyperplastische und nur spärlich lipid-haltige Zona fasciculata und noch breite involvierende Innen-zone. In beiden Schichten mässig viele feine Lipoidtropfen. Keine Zona glomerulosa.

5. T. «Andreas», 4 Wochen, Mädchen (Fall 12, SN 392/64). Mit 2 Wochen Auftreten eines SVS mit ausgeprägter Exsikkose. 17-Ketosteroide 6,8 mg/24 Std. Hyponatriämie. Trotz Behandlung mit täglich 10–20 mg Ultracorten, täglich 3 mg Percorten und NaCl-Zulage keine Besserung des Zustands. Pyurie, Lidödem, Tachypnoe mit radiologisch nachweisbarer Pneumonie, Harn-stoff-N 117 mg%. Leukozytose von 31 700/mm³ mit Linksver-schiebung. Terminal massive Erhöhung der Glukokortikoiddosis;

³ Für die klinischen Angaben zu den Fällen 4, 5, 6, 8, 9 und 10 sei Herrn Prof. A. PRADER, Direktor der Universitätskinder-klinik Zürich, herzlich gedankt.

⁴ Diese Fallnummern beziehen sich auf die ausführliche Darstel-lung von SIEBENMANN [27].

täglich 40 mg Hostacortin. Trotzdem Exitus letalis. Letzte Elektrolytwerte: Na 150 mÄq/l, K 6,9 mÄq/l, Cl 130 mÄq/l.

Autopsie: Hyaline Alveolarmembranen und Lungenatektasen. Zerebriforme NNR-Hyperplasie. NN-Gewicht 14 g (0,43%). Histologisch fehlende Zona glomerulosa. Mässige Hyperplasie der Zona fasciculata mit wenigen kleinen Lipidtropfen. Ca. 1/4 der Rindenbreite wird durch die noch nachweisbare involvierende Innenzone eingenommen.

6. C. Paolo, 19 Monate (Fall 5, SN 729/58). Am 12. Tag gesichertes SVS mit Trinkschwäche, Müdigkeit und Exsikkose. 17-Ketosteroid-Ausscheidung 5,25 mg/24 Std. Na 129 mÄq/l, K 7,25 mÄq/l, Cl 85 mÄq/l. Kortisondauerbehandlung mit täglich 15 mg und NaCl-Zulage.

Vom 1. Lebensjahr an mehrere Anfälle von Anorexie mit Erbrechen und Bewusstseinsstrübung. 4 Wochen vor Exitus Angina, danach Verschlechterung des Allgemeinzustands ohne Erhöhung der Steroiddosis. Trotz terminaler intensiver Behandlung mit Hostacortin und Hydrokortison am Todestag noch ausgeprägtes Salzverlustsyndrom: Na 115, K 6,9 und Cl 89 mÄq/l.

Autopsie: Persistierende feine zerebriforme Rindenfaltung bei schmaler, gut lipoidhaltiger Rinde. NN-Gewicht 5,5 g (0,076%). Histologisch schmale, etwas unregelmässig strukturierte Zona fasciculata. Keine Zona glomerulosa oder reticularis nachweisbar. Innerste Rindenschicht lipoidentspeichert mit eosinophil kompakten Zellen. Bronchiolitis. Magenschleimhauterosionen. Follikelnekrosen der Milz. Nierengewicht 50 g.

C. Unkompliziertes adrenogenitales Syndrom, unbehandelt

7. A. «Pedro Maria», 5jähriges Mädchen (Fall 20, MB-Nr. 2302/63). Klinisch eindeutiges familiäres AGS ohne Zeichen von SVS, labormässig nicht gesichert. Exitus an Meningitis tuberculosa.

Autopsie: Ausgeprägte NNR-Hyperplasie. NN-Gewicht 35 g. Histologisch ausgeprägte Hyperplasie der Zona fasciculata und reticularis mit starker Pigmentierung derselben und subtotaler Lipoidentspeicherung in der schmalen Zona fasciculata. Aussen durchgehend deutlich verbreiterte Zona glomerulosa.

8. G. Gustav, 47jährig (Fall 21, SN 2090/62). Pseudopubertas praecox mit resultierendem Kleinwuchs. Mit 37 Jahren AGS endokrinologisch gesichert. Mit 37–38 Jahren vorübergehend mit Kortison behandelt, dann keine Behandlung mehr bis zum Exitus an metastasierendem malignem Melanom.

Autopsie: Hochgradige knotige NNR-Hyperplasie mit einzelnen Melanommetastasen. Rindenstruktur in inneren Schichten stark verwischt, mit irregulärer Knotenbildung, aussen subkapsulär jedoch deutlich nachweisbare, verbreiterte Zona glomerulosa und schmale, fast total lipoidentspeicherte Zona fasciculata.

D. Unkompliziertes adrenogenitales Syndrom oder latentes adrenogenitales Salzverlustsyndrom, behandelt

9. S. Bruno, 1⁹/₁₂ Jahre (Fall 17, SN 964/65). Zunächst normale Entwicklung, dann aber immer rezidivierend etwas Durchfall, Ermüdbarkeit und grosses Schlafbedürfnis, seit dem 7. Monat anfallweise Erbrechen mit Apathie, auffällige Penisvergrösserung. In den letzten Lebenstagen nach Masernkontakt vermehrtes Erbrechen mit Schläfrigkeit. Exitus trotz terminaler Behandlung mit Percorten und Hostacortin kurz nach Spitaleinweisung. Terminale Elektrolytwerte: Na 148, K 6,3, Cl 110 mÄq/l.

Autopsie: Toxikose mit ausgedehnten Follikelnekrosen im lymphatischen System, Leberverfettung und disseminierter intravasaler Gerinnung (Thrombozytopenie). Mässige zerebriforme NNR-Hyperplasie. NN-Gewicht 12,6 g (0,122%). Histologisch deutlich verbreiterte Zona glomerulosa mit kurzen Strängen kleiner, lipoidarmer Zellen. Dann verbreiterte Zona fasciculata mit ausgeprägt vergrösserten Zellen mit mässig vielen feinen, sudanophilen Tropfen. Nierengewicht 80 g.

10. P. Urs, 8⁴/₁₂ Jahre (Fall 18, SN 1555/64). Diagnose eines AGS ohne SVS mit 6¹/₂ Jahren. Darauf Kortisondauerbehandlung (täglich 7,5 mg Prednison). Mit 6¹⁰/₁₂ Jahren kurzfristiger Therapieunterbruch unter konstanter NaCl-Zufuhr von täglich 4 g. Dabei Feststellung einer erhöhten Aldosteronsekretionsrate von 234 γ /24 Std. und hoher Aldosteronexkretionsrate von 17 bis 30 γ /24 Std. Auftreten eines leichten Salzverlusts. Darauf erneute Dauertherapie mit 7,5 mg Prednison pro Tag. Exitus an pseudolobärer Bronchopneumonie (Klebsiella) mit Zyanose, Koma und irreversiblen Herzstillstand.

Autopsiebefund: Mässige NNR-Hyperplasie. NN-Gewicht 21,5 g (ungefährtes Relativgewicht 0,053%). Histologisch deutlich abgegrenzte, wenig verbreiterte Zona glomerulosa mit spärlich feinen sudanophilen Tropfen. Verbreiterte Zona fasciculo-reticularis, etwa zur Hälfte rein faszikulär und zur inneren Hälfte angedeutet retikulär strukturiert. Äussere Zona fasciculata mit reichlich, nur wenig doppellichtbrechenden sudanophilen Tropfen, innere Zona fasciculo-reticularis lipoidfrei.

E. Normale Kontrollfälle, Säuglinge

Von 8 Autopsiefällen (2 Mädchen, 6 Knaben) im vergleichbaren Alter zu unseren agSVS-Fällen im Säuglingsalter wurde die Zahl der JGZ von 25 Glomerula bestimmt. Es handelt sich um 2 Neugeborene, die am ersten Lebenstag einer Pneumonie erlegen waren, um 4 Säuglinge im Alter von 1, 2, 6 und 8 Wochen und schliesslich um 3 Säuglinge von 6 Monaten. Sie waren alle rasch tödlich verlaufenden Leiden erlegen, ohne dass eine Elektrolytstörung, eine Nieren- oder Nebennierenerkrankung nachzuweisen oder zu erwarten gewesen wäre.

F. Normale Kontrollfälle, Kinder

Untersucht wurden 5 Autopsiefälle im Alter von 2 bis 11 Jahren (3 Knaben und 2 Mädchen). Die Auswahl erfolgte unter den gleichen Gesichtspunkten wie bei den Säuglingen.

Ergebnisse

In Tabelle 1 (S. 1300) sind die Ergebnisse zusammengefasst. Da im Schrifttum bisher Angaben über die normale Zahl der JGZ für das Säuglings- und Kindesalter fehlen, mussten wir mit gleicher Zähl- und Färbemethode Normalzahlen aufstellen.

Es zeigte sich, dass die bei 10 normotensiven Erwachsenen an Nierenresektaten festgestellten Zellzahlen von TURGEON und SOMMERS [30] von 192 ± 21 auf 25 Glomerula für Säuglinge und Kinder zu hoch sind. Obschon dies nicht ausdrücklich angegeben ist, darf angenommen werden, dass diese Nierenresektate von Erwachsenen stammten. Eigene Kontrollzählungen bei Erwachsenen an formalinfixiertem Autopsiematerial ergaben damit übereinstimmende Zellzahlen. ANDERSON [1] fand bei 3 Erwachsenen und bei 1 Mädchen, bei denen sie als normotensive Kontrollen die Zellzahl bestimmten, einen Mittelwert von 183 ± 13 . Dabei handelte es sich ebenfalls um formalinfixiertes Autopsiematerial. Wir haben deshalb auf eine grössere Kontrollreihe von Erwachsenen verzichten können.

Bei unseren Säuglingen ohne Nieren- oder Nebennierenstörungen fand sich ein signifikant niedriger Mittelwert von 153 ± 22 (Standardabweichung). Auch für die 5 Kinder ergaben unsere Zählungen mit 174 ± 15 einen immer noch deutlich niedrigeren Wert, als er bei Erwachsenen gefunden wird.

1. Adrenogenitales Salzverlustsyndrom

Bei den 3 unbehandelten Säuglingen mit dem agSVS (Gruppe A) ergeben sich JGZ-Werte von 179–191 mit

einem Mittelwert von 184 ± 6 . Dieser Wert wäre für Erwachsene normal, ist aber gegenüber unserem Normwert für Säuglinge von 153 ± 22 deutlich erhöht. Die Einzelwerte schwanken wenig und zeigen einen Anstieg mit zunehmender Dauer des Salzverlustsyndroms. Trotz der 6 Tage bis zu 19 Monaten lang durchgeführten Behandlung mit Glukokortikoiden und Mineralkortikoiden bzw. Salzzulage zeigen die 3 Säuglinge der Gruppe B mit einem Mittelwert vor 191 ± 11 noch höhere Zellzahlen im JGA. Dies erklärt sich aber wohl aus dem terminalen Krankheitsverlauf, indem zwei davon in einer Salzverlustkrise, die durch die Behandlung nicht korrigiert werden konnte, starben; beide wiesen unmittelbar vor dem Tode noch eine ausgeprägte Hyponatriämie auf. Fall 5 erlag einer Pneumonie. Im Serum fand sich zwar keine Hyponatriämie, aber eine starke Hyperkaliämie. Nach dem histologischen NNR-Befund war die Rindeninsuffizienz durch Glukokortikoide nicht ausgeglichen, da in allen drei Fällen eine Lipoidenspeicherung der Rinde vorlag. Es dürfte auch in Fall 5 ein Salzverlustsyndrom vorgelegen haben.

Die statistische Auswertung mit dem t-Test nach STUDENT ergibt für die Vermehrung der JGZ beim unbehandelten SVS (Gruppe A) einen t-Wert von 2,384 und ein $p < 0,05$, für die behandelten Säuglinge (Gruppe B) $t = 2,773$, d. h. $p < 0,025$. Konfrontiert man beide Gruppen des agSVS, d. h. die Werte aller sechs Säuglinge, mit den Normzahlen, so ergibt sich eine statistisch signifikante Differenz ($t = 3,567$, $p < 0,005$).

In der Nebenniere liess sich bei allen fünf Säuglingen und dem dauernd behandelten Kleinkind mit dem agSVS histologisch keine Zona glomerulosa nachweisen. Aldosteronbestimmungen, die sich damit konfrontieren liessen, liegen leider nicht vor.

2. Unkompliziertes adrenogenitales Syndrom und latentes adrenogenitales Salzverlustsyndrom

In den beiden Fällen von unkompliziertem vir. AGS, bei denen nie ein SVS manifest geworden war, trat der Tod infolge einer Meningitis tuberculosa bzw. eines metastasierenden malignen Melanoms ein. Bei beiden ergaben unsere Zählungen eine eindeutige Vermehrung der JGZ: beim 5jährigen Mädchen 241 ± 19 gegenüber unserem Normwert für Kinder von 174 ± 15 beim 47jährigen Mann 312 ± 15 gegenüber dem Normwert von 192 ± 21 . Die bei dem Manne vor rund 10 Jahren während einiger Zeit durchgeführte Kortisonbehandlung kann sicher vernachlässigt werden; das Mädchen war nie behandelt worden. Einige Wochen vor dem Tod fand sich bei dem Manne eine mässige Hyponatriämie und Hyperkaliämie. Aldosteronbestimmungen fehlen. Auf Grund dieser Befunde darf ein latentes SVS nicht angenommen werden.

Die NNR zeigt beim 5jährigen Mädchen eine durchgehend nachweisbare, deutlich abgegrenzte und verbreiterte Zona glomerulosa. Es darf daraus um so mehr auf eine Hypertrophie dieser Schicht geschlossen werden, als durch die Hyperplasie der Zona fasci-

culoreticularis die stark übergewichtigen Drüsen sicherlich eine beträchtlich vermehrte Oberfläche aufweisen. Die Zonenabgrenzung ist bei der starken und oft irregulär knotigen NNR-Hyperplasie des erwachsenen Mannes zum Teil schwierig. Über grössere Strecken ist aber den hyperplastischen inneren Rindenschichten aussen eine noch deutlich geschichtete Rinde aufgelagert. Hier ist nun eine eindeutig verbereitete Zona glomerulosa nachzuweisen.

Bei den beiden behandelten Knaben bestand nur ein leichtes Salzverlustsyndrom, das in Fall 9 wohl für die anfallsweise auftretenden klinischen Störungen verantwortlich gemacht werden kann. Dabei fand sich aber bei der terminalen Erkrankung keine Hyponatriämie, sondern nur eine Hyperkaliämie. Es ist fraglich, ob sich die am letzten Lebenstag durchgeführte Hormonbehandlung noch auf das Endokrinium auswirken konnte. Die Zahl der JGZ ist nur leicht erhöht, liegt aber besonders in Anbetracht des Alters eindeutig über der Norm. Die NNR-Hyperplasie ist für ein praktisch unbehandeltes Kind eher bescheiden, so dass auch, abgesehen von der Elektrolytstoffwechselstörung, wohl nur eine leichte Form des Syndroms vorlag.

Bei dem über fast 2 Jahre behandelten Knaben hingegen (Fall 10) lag ein voll ausgeprägtes AGS mit dem Vollbild der Pseudopubertas praecox vor. Ein SVS war nie manifest. Die Aldosteronsekretion und -exkretion waren vor der Behandlung beträchtlich gesteigert. Im Verlauf der innert eines Tages zum Tode führenden Pneumonie wurde kein SVS nachgewiesen. Die Dauertherapiedosis von täglich 7,5 mg Prednison wurde nicht erhöht. Der autopsyische Nebennierenbefund mit einer Gewichtsvermehrung auf 21,5 g (für Grösse und Gewicht etwa einer Verdoppelung entsprechend) und mit einer Hyperplasie der Zona fasciculo-reticularis spricht dafür, dass die Suppressionsdosis nicht voll genügte. Immerhin ist es trotz dem terminalen Stress der tödlichen Pneumonie nicht zu einer totalen Lipoidenspeicherung gekommen. Wir finden nur eine geringe Vermehrung der JGZ auf 197 ± 4 gegenüber der kindlichen Norm von 174 ± 15 . Die Zona glomerulosa war wenig verbreitert. Der Befund lässt sich am besten mit demjenigen von Fall 7 vergleichen. Nach klinischen und anatomischen Befunden entsprechen sich diese beiden Fälle einigermaßen im Schweregrad, so dass der Unterschied der Zellzahlen im JGA auf die Behandlung zurückgeführt werden darf.

Schlussfolgerungen

Unsere Untersuchungen ergeben eindeutig eine Vermehrung der JGZ sowohl beim agSVS als auch beim unkomplizierten vir. kong. AGS. Diese Zellvermehrung darf als Hyperaktivität des reninbildenden juxtaglomerulären Apparats gedeutet werden.

Bei den 6 Fällen von agSVS ist die Zellvermehrung bei den schon im Säuglingsalter verstorbenen Patien-

ten bescheiden. Die Zellzahlen halten sich in Höhe des Normbereichs von Erwachsenen, sind aber gegenüber der von uns festgestellten niedrigeren Normzahl dieser Altersklasse deutlich erhöht. Die relativ geringfügige Vermehrung ist aber wohl auch dadurch bedingt, dass die Dauer des Natriumverlustes und der Hyponatriämie bei unseren Patienten zu kurz war, um eine stärkere Vermehrung der JGZ zu bewirken. Es muss dahingestellt bleiben, ob die am Autopsiematerial nicht sicher durchführbare Bestimmung des Granulationsindex der JGZ nach HARTROFT und HARTROFT [16] schon eine stärkere Aktivierung des JGA ohne wesentliche Zellvermehrung ergeben würde. Untersuchungen über das Verhalten der JGZ in bezug auf die Dauer einer Hyponatriämie bzw. eines renalen Na-Verlustes beim Menschen sind uns nicht bekannt. Vergleichsweise sei aber erwähnt, dass es nach SOMMERS [28] Monate dauert, bis die Zahl der JGZ bei renovaskulärer Hypertonie ansteigt. Im gleichen Sinne spricht unsere Beobachtung, dass wir um so höhere Zellzahlen fanden, je länger das SVS gedauert hatte.

Unser Befund stimmt mit den eingangs erwähnten klinischen Befunden einer *Erhöhung der Plasmareninaktivität (PRA)* beim agSVS gut überein. Die Vermehrung der JGZ ist beim agSVS sicherlich Folge des Natriumverlustes, wie auch dieser zustandekommen mag. Dass es dabei nicht zur vermehrten Aldosteronbildung und -exkretion kommt, findet sein morphologisches Korrelat in der fehlenden Ausbildung einer Zona glomerulosa. Die Befunde sind gut mit der Annahme eines Ausfalls der C-21-Hydroxylierung sowohl des Progesterons als auch des 17- α -Hydroxyprogesterons zu erklären. In bezug auf die Stimulation der Aldosteronsekretion liegt also eine *vergebliche* Hyperaktivität des übergeordneten Regulationsmechanismus vor. Zu dieser Auffassung passt auch gut die Beobachtung, dass bei Säuglingen mit dem agSVS die PRA zwar erhöht, die Aldosteronsekretion jedoch vermindert gefunden wird [14, 31]. Unsere Befunde lassen es verständlich erscheinen, dass früheren histologischen Untersuchungen bei einfacher Betrachtung die Vermehrung der JGZ beim agSVS entgangen ist, dies um so mehr, als die Vermehrung erst unter Berücksichtigung der niedrigeren Normzahlen beim Säugling fassbar wird.

Anders liegt die Situation beim *unkomplizierten AGS*: Wir fanden in beiden *unbehandelten* Fällen eine weit stärkere Vermehrung der JGZ als beim agSVS. Die Hypertrophie des JGA scheint auch hier mit dem Alter der Patienten zuzunehmen, jedenfalls zeigt sich bei unserem 47jährigen Mann eine wesentlich höhere Zellzahl als beim 5jährigen Mädchen. Die Zellvermehrung fällt oft schon bei einfacher Betrachtung auf und lässt wohl auf eine länger dauernde Hyperaktivität des reninbildenden JGA schliessen. Die gefundene Hypertrophie steht in guter Übereinstimmung mit der auch bei dieser Form des AGS gefundenen *Erhöhung der PRA* [14, 25].

Dieser Befund erscheint uns für das Verständnis der Pathophysiologie des Syndroms von grösserer Bedeutung als die eigentlich zu erwartende Hyperaktivität des JGA beim manifesten Salzverlustsyndrom. Er zeigt nämlich, dass auch die Patienten mit dem unkomplizierten Syndrom offenbar chronisch und latent einen renalen Salzverlust erleiden. Dieser führt offenbar zu der wahrscheinlich mit dem Alter zunehmenden Hypertrophie des JGA. Gleichzeitig ist aber im Gegensatz zum agSVS bei diesen Patienten, wie bei unserem Fall 10, die *Aldosteronsekretion und -exkretion normal oder erhöht*. Damit stimmt auch unser morphologischer Befund einer *Hypertrophie der Zona glomerulosa der NNR* gut überein. Bei diesen Patienten ist also die Aldosteronsynthese nicht gestört, und wenn wir für die Auslösung der Hypertrophie der JGZ mit der gesteigerten Reninbildung einen chronischen, latenten renalen Salzverlust verantwortlich machen, so kann dieser nicht durch einen Aldosteronmangel bedingt sein wie beim Säugling mit dem agSVS. Unsere Befunde sind hingegen gut vereinbar mit der erwähnten Annahme, dass dieser Salzverlust durch vermehrte *natriumdiuretische Steroide* aus der hyperplastischen NNR bewirkt wird.

GODARD u. Mitarb. [14] zeigten, dass bei einem ihrer Patienten, der trotz erhöhter Aldosteronsekretion einen Salzverlust aufwies, sich durch reine Glukokortikoidbehandlung eine normale Natriumbilanz erzielen liess, obschon die Aldosteronsekretion nach der Behandlung normalisiert war. Das gleiche beobachteten wir *morphologisch* an unserem Fall 10: Der Knabe mit unkompliziertem AGS wies vor der Behandlung keinen Salzverlust, hingegen eine vermehrte Aldosteronsekretion und -exkretion auf. In Anbetracht der Befunde beim unbehandelten Syndrom muss damals eine Hypertrophie der JGZ und eine Glomerulohypertrophie vorgelegen haben. Nach 2 Jahren reiner Glukokortikoidbehandlung (Prednison), die eine recht gute Hemmung der NNR-Hyperplasie bewirkt hat, starb der Knabe an einer Pneumonie, und wir fanden nur unwesentlich vermehrte JGZ und keine Hypertrophie der Glomerulosa. Der Unterschied zum Befund beim unbehandelten Kind ist eindeutig. Da keine Mineralokortikoide zugeführt wurden, kann eine direkte Hemmung des JGA und der Zona glomerulosa in diesen Fällen ausgeschlossen werden.

Die Befunde stützen deshalb die Annahme eines natriumdiuretischen Faktors, der beim unkomplizierten Syndrom vermehrt gebildet und durch Hemmung der NNR-Sekretion mit Glukokortikoiden verringert werden kann. Die vermehrte Aldosteronbildung beim unkomplizierten AGS wäre danach als *sekundärer Hyperaldosteronismus* aufzufassen. Damit stimmt auch gut die Auffassung von BARTTER u. Mitarb. [2] überein. Auf Grund des Verhaltens der Aldosteronsekretion beim AGS unter Na-Belastung und Na-Entzug zeigen sie, dass dieser Hyperaldosteronismus *reguliert* erfolgt. Die Annahme einer Überproduktion infolge eines «Anstaus» von Progesteron wegen der Blockade der Kortisolbiosynthese erscheint ihnen deshalb weniger wahrscheinlich.

Zwischen dem schweren agSVS und dem unkomplizierten vir. AGS bestehen somit trotz gleichsinniger Veränderung des JGA sowohl pathophysiologisch als

auch nach dem Befund am Erfolgsorgan des JGA, der Zona glomerulosa der NNR, grundsätzliche Unterschiede. Die Erkrankungsformen sind offenbar auch genetisch verschieden [23]. Es wurde zur Erklärung dieser Unterschiede angenommen, dass es zwei verschiedene 21-Hydroxylasen gibt, wobei bei der unkomplizierten Form nur die für die Kortisolbildung nötige defekt sei, so dass die Aldosteronbildung ungestört ablaufen könne. Beim agSVS sei dann sowohl diese wie auch eine zweite, für die Aldosteronbildung notwendige 21-Hydroxylase defekt [11].

Demgegenüber werden aber immer wieder Übergangsformen zwischen schwerem SVS und dem unkomplizierten Syndrom beschrieben [14]. Einer solchen Übergangsform entspricht wohl auch unser Fall 9, zeigte er doch einerseits rezidivierend während der ersten Lebensjahre Symptome, die wohl durch ein leichtes SVS erklärt werden können, andererseits dann bei der Autopsie doch eine eindeutige Zona glomerulosa. Für solche Übergangsformen wird seit BONGIOVANNI und EBERLEIN [4] immer wieder die verschieden starke Ausprägung eines einheitlichen C-21-Hydroxylase-Defektes verantwortlich gemacht. Ein leichter Defekt soll nur die Glukokortikoid-, ein schwerer auch die Aldosteronbildung beeinträchtigen. Gewisse Befunde sprechen für eine wechselnd ausgeprägte Störung der Aldosteronbildung. So kommt es bei Na-Entzug vor, dass die PRA prompt ansteigt, die Aldosteronsekretion jedoch nur zögernd [14]. Unseres Erachtens könnte aber auch bei Annahme zweier verschiedener Hydroxylasen das Auftreten von «Übergangsformen» erklärt werden: Je nach Ausmass des Defektes der Hydroxylase für das 17 α -Hydroxyprogesteron könnte nämlich auch die Bildung natriumdiuretischer Vorstufen variieren. Je mehr solche Vorstufen anfallen, um so eher könnte es dann zu einem relativen Aldosteronmangel kommen. Dadurch könnte der auch bei der unkomplizierten Form besonders in Stress-Situationen auftretende Salzverlust erklärt werden.

Solchen «schwereren» Formen des vir. AGS bzw. «leichteren» Formen des agSVS entsprechen sicher die beiden bisher im Schrifttum mitgeteilten Fälle mit Vermehrung der JGZ:

THELANDER [29] beschreibt eine massive Vermehrung der JGZ bei einem 6jährigen Knaben, der seit dem frühen Säuglingsalter ein SVS aufwies und offenbar nur dank einer intermittierenden Mineralokortikoidbehandlung am Leben erhalten werden konnte, bis er mit 6 Jahren einem Maserninfekt erlag. Eine Zona glomerulosa wird nicht beschrieben. Der weibliche Pseudohermaphrodit von CARA und GARDNER [9] erkrankte mit 2 Monaten an einem SVS, das in der Folge bei einer wohl meist unvollkommenen Behandlung immer wieder rezidierte. Er erlag mit 4½ Jahren einem febrilen Infekt. Auch bei diesem Patienten fand sich schon ohne Auszählung eine Hypertrophie des JGA und zusätzlich in der hyperplastischen NNR eine auf ca. 500 μ verbreiterte Zona glomerulosa. Leider fehlen Aldosteronbestimmungen. Es ist wohl nicht von ungefähr, dass bisher gerade bei solchen Fällen von langdauerndem, aber nicht schon im Säuglingsalter tödlichem SVS die Hypertrophie der JGZ gefunden wurde.

Wir konnten mit unserer Untersuchung zeigen, dass die Hypertrophie der JGZ nicht nur bei den schweren Formen des agSVS bereits einsetzt, sondern dass sie vor allem auch bei den unkomplizierten Formen ohne manifesten Salzverlust nachzuweisen ist. Sie ergänzt den schon früher erhobenen Befund einer Hypertrophie der Zona glomerulosa der NNR bei diesen Patienten und dokumentiert am morphologischen Substrat die sowohl beim SVS als auch beim unkomplizierten vir. kong. AGS gefundene Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems.

1. ANDERSON C.: The iuxtaglomerular apparatus in hypertensive patients with coarctation of the aorta of adults type. *J. Path.* 97, 671–676 (1969).
2. BARTTER C., HENKIN R. I. und BRYAN G. T.: Aldosterone hypersecretion in «non-salt-losing» congenital adrenal hyperplasia. *J. clin. Invest.* 47, 1742 (1968).
3. BIAVA C. G. und WEST M.: Fine structure of normal human iuxtaglomerular cells. I. General structure and intercellular relationships. *Amer. J. Path.* 49, 679–701 (1966).
4. BONGIOVANNI A. M. und EBERLEIN W. R.: Defective steroidal biogenesis in congenital adrenal hyperplasia. II. The salt-losing form of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 21, 667–672 (1958).
5. BONGIOVANNI A. M. und ROOT A. W.: The adrenogenital syndrome. *New Engl. J. Med.* 268, 1283, 1342, 1391 (1963).
6. BONGIOVANNI A. M.: Renin activity, aldosterone secretion, and congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 41, 871 (1968).
7. BRYAN G. T., KLIMAN B. und BARTTER F. C.: Impaired aldosterone production in «salt-losing» congenital adrenal hyperplasia. *J. clin. Invest.* 44, 957 (1965).
8. BUCHER O. und RIEDEL B.: Der juxtaglomeruläre Apparat der Niere. *Hippokrates* 36, 857–865 (1965).
9. CARA J. und GARDNER L. I.: The iuxtaglomerular cells of the kidney and the zona glomerulosa of the adrenal cortex in the sodium-losing and the hypertensive forms of virilizing adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 32, 825–840 (1963).
10. DAVIS J. O.: The regulation of aldosterone secretion. In: *The adrenal cortex* (hrsg. von A. B. EISENSTEIN), S. 203–247. Little, Brown & Co., Boston 1967.
11. DEGENHART H. J., VISSER H. K. A., WILMINK R. und CROUGHS W.: Aldosterone and hydrocortisone secretion rates in infants and children with congenital adrenal hyperplasia, suggesting different 21 hydroxylation defects in salt losers and non salt losers. *Acta endocr. (Kbh.)* 48, 587 (1965).
12. DUNIHUE F. W.: The effect of bilateral adrenalectomy on the iuxtaglomerular apparatus. *Anat. Rec.* 96, 536 (1946).
13. EDELMANN R. und HARTROFT P. M.: Localization of renin in iuxtaglomerular cells of rabbit and dog through the use of the fluorescent-antibody technique. *Circulat. Res.* 9, 1069–1077 (1961).
14. GODARD C., RIONDEL A. M., VEYRAT R., MÉGEVAND A. und MULLER A. F.: Plasma renin activity and aldosterone secretion in congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 41, 883 (1968).
15. HARTROFT P. M. und HARTROFT W. S.: Studies on renal iuxtaglomerular cells. I: Variations produced by sodium chloride and desoxycorticosterone acetate. *J. exp. Med.* 97, 415–428 (1953).
16. HARTROFT P. M. und HARTROFT W. S.: Studies on renal iuxtaglomerular cells. II: Correlation of the degree of granulation of iuxtaglomerular cells with the width of the zona glomerulosa of the adrenal cortex. *J. exp. Med.* 102, 205–212 (1955).
17. IMAI M., IGARASHI Y. und SOKABE H.: Plasma renin activity in congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 41, 897 (1968).

18. JACOBS D. R.: Natriuretic activity of 16- α -hydroxyprogesterone in man. *Acta endocr. (Kbh.)* 61, 275 (1969).
19. KOWARSKI A., FINKELSTEIN J. W., SPAULDING J. S., HOLMAN G. H. und MIGEON C. J.: Aldosterone secretion rate in congenital adrenal hyperplasia. A discussion of the theories on the pathogenesis of the salt-losing form of the syndrome. *J. clin. Invest.* 44, 1505-1513 (1965).
20. NEHER R., MEYSTRE CH. und WETTSTEIN A.: Neue 16 α -Hydroxysteroido aus menschlichem Urin und aus Schweine-Nebennieren. Isolierung, Konstitution, Synthesen. *Helv. chim. Acta* 42, 132-152 (1959).
21. PITCOCK J. A. und HARTROFT P. M.: The iuxtaglomerular cells in man and their relationship to the level of plasma sodium and to the zona glomerulosa of the adrenal cortex. *Amer. J. Path.* 34, 863-883 (1958).
22. PRADER A., SPAHR A. und NEHER R.: Erhöhte Aldosteronausscheidung beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom. Ein Beitrag zur Pathogenese des Syndroms. *Schweiz. med. Wschr.* 85, 1085-1088 (1955).
23. PRADER A., ANDERS G. J. P. A. und HABICH H.: Zur Genetik des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms (virilisierende Nebennierenhyperplasie). *Helv. paediat. Acta* 18, 271-284 (1962).
24. PRADER A.: Das kongenitale adrenogenitale Syndrom. In: LABHART A. (Hrsg.): Klinik der inneren Sekretion (1. Aufl. 1957, 2. Aufl. 1971). Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York.
25. SASSARD J., LORAS B., PONCET J., VINCENT M. und GHARIB C.: Etude de l'activité rénine et de la sécrétion d'aldostérone dans 7 cas d'hyperplasie surrénalienne par déficit en 21-hydroxylase. *Ann. Endocr.* 30, 822 (1969).
26. SIEBENMANN R. E.: Pathologische Anatomie des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms. In: LABHART A. (Hrsg.): Klinik der Inneren Sekretion (1. Aufl. 1957, 2. Aufl. 1971). Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York.
27. SIEBENMANN R. E.: Die Pathologie der kongenitalen adrenogenitalen Syndrome. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York (in Vorbereitung).
28. SOMMERS S. C.: Hypertension and kidney disease. *Progr. cardiovasc. Dis.* 8, 210-234 (1965).
29. THELANDER H. E.: Congenital adrenal cortical insufficiency associated with macrogenitosomia. *J. Pediat.* 29, 213-221 (1946).
30. TURGEON C. und SOMMERS S. C.: Iuxtaglomerular cell counts and human hypertension. *Amer. J. Path.* 38, 227-241 (1961).
31. VISSER H. K. A. und DEGENHART H. J.: Salt-losing in an infant with congenital adrenal hyperplasia and normal aldosterone production. *Acta paediat. scand.* 56, 216 (1967).

Curriculum vitae

Am 21. August 1939 wurde ich als Sohn von Dr. med. dent. Max Osterwalder und der Margarethe geb. Kirschhöfer in Konstanz geboren. Mein Bürgerort ist Stettfurt TG. Nach vier Jahren Primarschule besuchte ich während neun Jahren das Altsprachliche Gymnasium in Konstanz, das ich 1958 mit dem Abitur abschloss. 1959 legte ich in Zürich die Ergänzungsprüfung für das Schweizerische Maturitätszeugnis ab. Das Medizinstudium absolvierte ich 1958 bis 1965 an der Universität Zürich und bestand dort im Herbst 1965 das medizinische Staatsexamen. Anschliessend war ich als Assistenzarzt am Bezirksspital Herisau AR tätig. Seit August 1967 arbeitete ich bis Februar 1970 als Assistent am Pathologischen Institut des Kantonsspitals St. Gallen, wo vorliegende Arbeit entstand. Zurzeit bin ich Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik des Kantonsspitals St. Gallen.

